26. 粉体の流動性

次のように改める.

本試験法は，三薬局方での調和合意に基づき規定した試験法である.

製薬工業における粉体の広範囲な利用によって，粉体の流動性を評価するための種々の方法が考案されてきた．製剤に関する文献中には，粉体の流動性に関する種々の測定値を製造特性と関係づけようとする多数の論文が出されている．このような種々の試験法が開発されているのは当然である．なぜならば，粉体の挙動は多面的であるので，これが粉体の流動性を評価しようとする努力を面倒にしているからである．本項では，文献中で最も多く報告されている粉体の流動性の評価法について概説する．医薬品粉体の流動性を適切に評価できる単純で簡便な測定法はないが，本項では製剤開発の過程で有用であると思われるいくつかの試験法の標準化について述べる．

粉体の流動性を評価するために，一般には四つの測定法又は試験法，すなわち，（1）安息角測定法，（2）圧縮度又は Hausner 比測定法，（3）オリフィスからの流出速度測定法，及び（4）せん断セル試験が汎用されている．また，これらの基本的測定法の各々について多数の変法が用いられているので，これらの試験法や変法の標準化が可能であれば好都合である．

この目標を意識しながら，以下に最もよく用いられている方法について述べる．実験的に考慮すべき重要な事項は同じであるので，測定法の標準化を推奨する．一般に，いかなる粉体の流動性測定法であっても，実用的かつ有用であり，更に再現性があって感度が良く，意味のある結果が得られなければならない．しかしながら，ある一つの簡便な流動性測定法が広範囲な流動性を適切に又は完全に評価できるというものではない．製剤研究者や技術者の必要性に応じて，種々の見地から粉体の流動性を評価するために，多数の標準化された試験法をうまく利用することが適切な評価につながる．

1. 安息角測定法

安息角は，粉体の流動性を評価するためにいくつかの科学分野で用いられてきている．安息角は，粒子間摩擦，又は粒子間の運動に対する抵抗に関係する特性値である．安息角の試験結果は，測定法に大きく依存する．本測定法では円すい形成時の試料の分離・偏析や，粉体の圧密又はエアレーションのために，実験上に困難を生じる．これらの難点があるにもかかわらず，本測定法は製薬工業において利用され続けており，製造面での諸問題を予測する際の価値を示す多数の例が文献中にみられる．

安息角は，次項で述べる方法のいかんにかかわらず，形成される堆積体が円すい状であると仮定した際の水平面に対する 3 次元的角度である．

1.1 基本的測定法

多数の安息角測定法が提案されているが，静的安息角を測定するための最も一般的な方法は，2 つの重要な実験的変数の扱いにより次のように分類される．

（1）粉体を流下させる漏斗の高さを基底板に対して固定しておくか，又は堆積体が形成されるにつれて漏斗の高さを変える．

（2）堆積体が形成される基底板の直径を一定とする（すなわち，堆積体の直径は既知である）か，又は堆積体の形成に応じて基底板の直径を変える．

1.2 基本的測定法の変法

前項の基本的測定法に加えて，以下のような変法が用いられている．

- 排出安息角：一定の直径をもつ円板上にある過剰量の試料を容器から排出させることによって測定する．円板上に形成された円すいから，排出安息角を測定する．
- 動的安息角：片面が透明で平らな面を持つ円筒内に粉体を入れ，これを一定速度で回転させる．動的安息角は円筒内で流動している粉体層の斜面が水平面との間で形成する角度として測定される．内部運動摩擦角は粉体の最上層を流下する粒子と粗い表面仕上げにされている円筒と一緒に回転している粒子を分離している面として定義される．

1.3 安息角に関する流動性の一般的尺度

安息角を用いて粉体の流動性を定性的に説明する際に多少の違いはあるが，Carr [1)] による分類（表 1）は有用である．処方設計において 40 ～ 50° の安息角をもつ試料であっても良好な結果が得られることもあるが，安息角が 50° を超えると，製造に適さないことが多い．

表１　流動特性と対応する安息角[1)]

流動性の程度	架橋防止対策	安息角（°）
極めて良好		25 ～ 30
良好		31 ～ 35
やや良好	不要	36 ～ 40
普通	限界点架橋あり	41 ～ 45
やや不良	撹拌や振とうが必要	46 ～ 55
不良		56 ～ 65
極めて不良		＞ 66

1.4　測定に関して留意すべき点

安息角は個々の粉体に固有な物性値ではない．すなわち，粉体の円すいを形成させるために用いた方法に大きく依存する．この点に関して，次のような重要な点が挙げられている．

・上方から落下してくる粉体の衝撃によって円すいの頂点がゆがむ．円すいを注意深く形成させることによって，衝撃によるゆがみは軽減される．

・円すいが形成される円板の性質が安息角に影響する．粉体層の上に円すいを形成させることができる“共通の基底部”を用いて円すいを形成させるのがよい．これは，円すいを形成させる粉体層を保持するための外縁部を用いることによって可能となる．

1.5　推奨される測定手順

粉体層を保持するための保持縁を持つ固定された円板上に安息角を形成させる．円板は振動しないようにする．対称性のある円すいを注意深く形成させるために，円すいの高さに応じて漏斗の高さを変えるのがよい．この場合，漏斗が動くので，振動しないように注意する．円すいの先端部に落下する粉体の衝撃を最小限にするために，漏斗脚部下端の高さは堆積体の頂点から約 2 ～ 4 cm の位置に保つ．対称性のある円すいを首尾よく又は再現性よく形成させることができない場合には，本法は適切ではない．円すいの高さを測定することによって，次式から安息角 α を求める．

$\tan\alpha$ ＝ 高さ／（0.5 × 円板の直径）

2. 圧縮度及び Hausner 比測定法

最近，圧縮度（Compressibility Index）とこれに密接に関係する Hausner 比の測定法が粉体の流動特性を予測するための簡便で，迅速かつ一般的な方法となってきている．粉体のかさ密度，粒子径や粒子形状，表面積，含水率，付着性のすべてが測定した圧縮度に影響するので，圧縮度はこれらの粉体物性の総合的な尺度とされてきた．圧縮度と Hausner 比は，粉体のかさ体積とタップ後のかさ体積を測定することによって求められる．

2.1　基本的測定法

圧縮度と Hausner 比の測定法にはいくつかの方法があるが，基本的な手順は，粉体の（１）疎充てん時のかさ体積 V_0 及び（２）これ以上のかさ体積変化が生じなくなるまで試料をタップした後の最終かさ体積 V_f を測定することである．圧縮度（%）と Hausner 比は，次式によって求められる．

$$\text{圧縮度} = (V_0 - V_f) / V_0 \times 100$$

$$\text{Hausner 比} = V_0 / V_f$$

圧縮度（%）と Hausner 比は，疎充てん時のかさ密度（ρ_{bulk}）とタップ密度（ρ_{tapped}）の測定値を用いて，次式により求めることもできる．

$$\text{圧縮度} = (\rho_{tapped} - \rho_{bulk}) / \rho_{tapped} \times 100$$

$$\text{Hausner 比} = \rho_{tapped} / \rho_{bulk}$$

これらの変法として，タップ中に生じるかさ体積変化に代わって，圧密率が測定されることもある．圧縮度（%）と Hausner 比を用いて，表 2 に示された流動性の尺度が一般的に認められている．

表２　流動性の尺度[1)]

圧縮度（%）	流動性の程度	Hausner 比
≦10	極めて良好	1.00 ～ 1.11
11 ～ 15	良好	1.12 ～ 1.18
16 ～ 20	やや良好	1.19 ～ 1.25
21 ～ 25	普通	1.26 ～ 1.34
26 ～ 31	やや不良	1.35 ～ 1.45
32 ～ 37	不良	1.46 ～ 1.59
＞38	極めて不良	＞1.60

2.2　測定に関して留意すべき点

圧縮度と Hausner 比は個々の粉体に固有な特性値ではない．すなわち，これらは用いた測定法に依存する．（１）疎充てん時のかさ体積 V_0，（２）最終かさ体積 V_f，（３）疎充てん時のかさ密度 ρ_{bulk}，及び（４）タップ密度 ρ_{tapped} の測定に影響する，次のようないくつかの重要な点が指摘されている．

・用いたメスシリンダーの直径
・タップ密度を得るための粉体のタップ回数
・試験に用いた粉体の質量
・タップ中のメスシリンダー内における粉体試料の回転

2.3　推奨される測定手順

100 g の試料を用いて 250 mL のメスシリンダーによって行う．これより少量であってもよいが，用いた試料量及びメスシリンダーの容積を結果と共に記載しておく．3 回の測定値の平均を用いることが望ましい．

3. オリフィスからの流出速度測定法

粉体の流出速度は多くの因子に依存するが，そのうちのいくつかは粒子自体の特性に関係しており，また他のいくつかは測定法に関係する．オリフィスからの粉体の流出速度は，粉体の流動性のより有効な尺度であるとされてきた．ここで特に重要なことは，自由流動性のある試料であっても脈動型の流動パターンが観察されるので，流出を連続的にモニターすることが有用であるということである．また，容器が空になる際も流出速度の変化がみられる．これまでにオリフィス径，粒子径及び粒子密度に対する流出速度に関係するいくつかの実験式が提案されているが，オリフィスからの流出速度の測定は，自由流動性のある粉体に関してのみ有用である．

オリフィスからの流出速度は，一般には多種類の容器（円筒状容器，ファネル，ホッパー）のいずれにおいても，これらから流出する試料の単位時間当たりの質量として測定される．流出速度の測定は間歇的又は連続的に行うことができる．

3.1　基本的測定法

オリフィスからの流出速度を測定する際に最も共通する問題点は，三つの重要な実験的変数に基づいて次のように分類できる．

（１）粉体を入れた容器の種類　一般的な容器は円筒状容器，ファネル又はホッパーである．

（２）用いたオリフィスの大きさと形状　オリフィス径とその形状は，粉体の流出速度を測定する際の重要な因子である．

（３）流出速度の測定法　流出速度は，ある種の記録装置が付属した電子天秤を用いて連続的に測定することができる．また，流出速度は，不連続な試料についても個別的に測定することができる（例えば，100 g の粉体がオリフィスを通過するのに要する 0.1 秒単位までの時間，又は 10 秒間にオリフィスを通過する 0.1 g 単位までの粉体の質量）．

3.2　基本的測定法の変法

質量基準又はかさ体積基準のいずれの流出速度も測定することができる．質量基準速度の方が測定しやすいが，高密度の試料では大きな測定値が得られる．錠剤機の臼中への粉体の充てんはかさ体積基準であるので，この場合にはかさ体積基準の流出速度を測定することが望ましい．容器から粉体が流出しやすくするためにバイブレーターが取り付けられることもあるが，これは結果の解析を複雑にする．ロータリー式錠剤機の運転条件をより精密に再現するための振動式オリフィス装置が提案されている．粉体が流出する最小オリフィス径も確認することができる．

3.3　オリフィスからの流出速度に関する流動性の一般的尺度

流出速度は用いた測定法に極めて大きく依存するので，一般的な尺度はない．また文献の結果を比較することも困難である．

3.4　測定に関して留意すべき点

オリフィスからの流出速度は，個々の粉体に固有な物性値ではない．これは用いた方法に極めて大きく依存する．これらの方法に影響する，次のようないくつかの重要な点が指摘されている．

・オリフィス径と形状
・容器の材質（金属，ガラス，プラスチック）
・容器内での粉体層の直径と高さ

3.5　推奨される測定手順

オリフィスからの流出速度測定は，ある程度の流動性を持つ粉体のみに用いることができる．したがって，付着性粉体には用いることができない．粉体層の高さがオリフィス径より十分に大きければ，流出速度は実質的には粉体層の高さには関係しない．円筒状容器は流出にほとんど影響しないので，容器としてこれを用いる．この形状では容器の壁面に沿った粉体ではなく，粉体層内での粉体の運動による流速を測定していることになる．粉体層の高さが円筒状容器の直径の 2 倍未満の場合には，粉体の流出速度はしばしば増加する．オリフィスの形状は円形とし，円筒状容器は防振状態とする．円筒状容器の寸法に関する一般的な指標は次のとおりである．

・オリフィス径＞粒子径の 6 倍
・円筒状容器の直径＞オリフィス径の 2 倍

容器としてホッパーを用いるのは適切であり，製造に際しての流出をよく表している．また，ファネル，特に軸管を持つものについては，流出速度は軸管と粉体間の摩擦と同様に，軸管の直径と長さによって決まるので，これを用いるのは得策ではない．円すいの先端を切断したものもよいが，流出は粉体－壁面間の摩擦係数に影響されるので，適切な材質を選択することが重要である．

円筒状容器内のオリフィスについては，粉体層内での流動パターンをより確実にするために，口径を変えられるような機能を持つ平面状の底板を用いる．流出速度は間欠的又は連続的に測定できる．電子天秤を用いた連続測定は，瞬間的な流出速度の変動をより効果的に検出することができる．

4. せん断セル法

より基本的な原理に基づいて粉体の流動性研究やホッパーの設計を進めようとする努力の中で，粉体の流動性をより完全かつ正確に定義した評価ができる種々の粉体せん断試験器や方法が開発されている．せん断セル法は医薬品粉体の研究において広範囲に用いられている．本法によれば，せん断応力－せん断ひずみの関係を表す破壊包絡線，内部摩擦角，非限界降伏力，引っ張り強度，フロー・ファクターや，その他の流動性指数のような種々の 2 次的パラメーターを含む広範囲なパラメーターが得られる．また，本法では実験上のパラメーターをより正確に制御することができるので，流動特性は圧密荷重，時間，その他の環境条件の関数として測定することもできる．これらの方法は，限界応力状態にあるホッパーや貯槽用容器のパラメーターを測定するのにうまく利用されている．

4.1　基本的測定法

せん断セルの第 1 のタイプは，せん断セルリングの下部の固定部分と上部の可動部分との間でせん断面を形成させて，水平方向に引っ張り破断する円筒型せん断セルである．この方法では，所定の手順に従ってせん断セル内の粉体層を圧密した後，上部リングを移動させることによって粉体層をせん断するのに要する力を測定する．一方，第 2 のタイプである環状型せん断セルは試料量が少なくて済むなど，円筒型せん断セルを上回るいくつかの利点がある．しかし，設計上，リングの内壁面近くにある試料の方がそれより内側の部分にある試料より多くせん断されるので，粉体層が均一にせん断されないという欠点がある．第 3 のタイプのせん断セル（平板型）は，下部の固定した粗な面と上部の粗な可動面との間で薄いサンドイッチ状の粉体層を形成している．

いずれのせん断セル法も利点と欠点を持っているが，詳細については本項では触れない．粉体の流動性を評価する他の方法については，文献中で多くの変法が述べられている．一般にせん断セル法の大きな利点は，実験的により制御しやすいことである．しかし，本法は一般に測定に際して長時間を要し，また多量の試料と熟練が必要である．

4.2　推奨される事項

多種類のせん断セル装置や試験法からは豊富なデータが得られ，粉体の流動性を評価するのに極めて効果的に利用することができる．これらはホッパーや貯槽用容器のような装置を設計する際にも有用である．本法では利用できる装置や実験操作は多種多様であるので，特に標準的な方法はない．せん断セル法を用いた流動性の評価の結果には，用いた装置と方法をすべて記載しておく．

文　献

1）　Carr，R.L.：Evaluating flow properties of solids. *Chem. Eng*. 1965; 72：163－168.